

Vergleichende Untersuchungen mit dem Tolbutamid-Test und dem intravenösen Glucose-Toleranz-Test über die Häufigkeit diabetischer Stoffwechselstörungen bei Herzinfarktpatienten

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin in der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Horst | Lingelbach
aus Duisburg

Marburg 1969

Vergleichende Untersuchungen mit dem
Tolbutamid-Test und dem intravenösen
Glucose-Toleranz-Test über die Häufigkeit
diabetischer Stoffwechselstörungen bei Herzinfarktpatienten

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Horst Lingelbach

aus Duisburg

Marburg 1969

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 29. Mai 1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson

Referent: Prof. Dr. med. G. Löhr

Correferent: Dozent Dr. med. H. Kaffarnik

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung

Erläuterung der Themastellung

B. Krankengut

C. Methodik

1. Intravenöse Belastung mit Tolbutamid
2. Der intravenöse Glucose-Toleranz-Test
3. Methode der Blutzuckerbestimmungen
4. Beurteilung der Belastungsproben

D. Ergebnisse

1. Ergebnisse des Tolbutamid-Tests innerhalb des Gesamtkollektivs und innerhalb einzelner Altersgruppen
2. Ergebnisse des intravenösen Glucose-Toleranz-Tests innerhalb des Gesamtkollektivs und innerhalb einzelner Altersgruppen
3. Beziehungen der Testergebnisse zum Gewicht der Patienten

E. Korrelation der Ergebnisse und Berechnung der Regression

F. Diskussion

G. Zusammenfassung

Schrifttum

A. EINLEITUNG

Die Früherkennung einer diabetischen-, latenten diabetischen- oder gar praediabetischen Stoffwechsellage rückt in letzter Zeit immer mehr in den Blickpunkt medizinischen Interesses, da der Anteil der Diabetiker unter der Gesamtbevölkerung Deutschlands in den letzten 15 Jahren anscheinend enorm zugenommen hat. Dabei spricht neben der Vererbung und der Veränderung im Altersaufbau vor allem die Veränderung von Häufigkeit und Zeitpunkt der Manifestation diabetischer Erbanlagen infolge von Veränderung der Ernährung mit, aber auch bessere Methoden der Früherfassung. Eine einwandfreie Diagnosestellung prae- oder latenter diabetischer Stoffwechselstörungen würde eine Präventiv-Medizin auf dem Gebiet des Diabetes mellitus in größerer Nähe erscheinen lassen.

Die diagnostischen Möglichkeiten beschränken sich im Augenblick hauptsächlich auf Belastungsproben, da ein Praediabetes niemals, ein latenter Diabetes nur nach Glucosebelastung mit einer Hyperglykämie bzw. Glycosurie einhergeht, und sogar ein leichter manifester Diabetes mellitus nüchtern noch normoglykämisch sein kann.

Bereits 1917 führte J a c o b s e n erstmalig orale Glukosebelastungsproben bei Diabetikern und Kontrollpersonen durch. Dieser Test wurde bis heute in verschiedenster Weise variiert. Bei der einfachen Traubenzuckerbelastung wird bei Versuchsbeginn der Nüchternblutzucker bestimmt, dann trinkt der Proband eine Lösung von 100 g Glucose in 200 ml Wasser (Variation nach C o n n : 1,75 g Glucose/kg Idealgewicht. Von O b e r d i s s e und Mitarbeitern bei der Untersuchung jüngerer Frauen auf Praediabetes angewandt (1)). Weitere Blutzuckerbestimmungen werden nach 60, 90 und 120 Min. durchgeführt. Die Kriterien liegen hauptsächlich beim 1.Std.-Wert, der 160 mg/100 ml (enzyma-

tische Bestimmung) bei Stoffwechselgesunden nicht überschreiten darf. Der mit dem Namen S t a u b - T r a u - g o t t verbundene Toleranztest sieht eine zweimalige Gabe von 1 g Glucose/kg Körpergewicht bei Versuchsbeginn und nach 90 Min. vor. Der Blutzucker wird über 3 Std. alle 30 Min. bestimmt. Als kritische Grenzwerte gelten die beiden Gipfel der Blutzuckerverlaufskurve, von den der erste nicht mehr als 100 % des Nüchternwertes betragen darf, und der zweite den ersten Gipfel nicht überragen darf. 1954 führten F a j a n s und C o n n (2) zusätzlich zu der Einzelbelastung mit 1,75 g Glucose/kg Idealgewicht eine Vorbehandlung mit Cortison (8 1/2 Std. und 2 Std. vor Belastungsbeginn jeweils 50 mg Cortison oral) ein.

Diese oralen Belastungstests haben den Nachteil, daß sie mit großem Zeitaufwand verbunden sind. Außerdem besteht über die Interpretation der Kurven (Steilheit des Kurvenabfalls, 2 Std. - und 2 1/2 Std.-Wert) und sogar hinsichtlich der Maximalwerte noch keine genaue Übereinstimmung.

1957 kam durch Untersuchungen von P f e f f e r und Mitarbeitern (3) und U n g e r und M a d i s o n (4/5) die intravenöse Belastung mit Tolbutamid (D 860) auf.

Obwohl bereits 1923 J ö r g e n s e n und P l u m intravenöse Glucosebelastungstests durchführten, gewann dieser Test erst in jüngster Zeit wieder an Bedeutung (7/18/21).

Die beiden letztgenannten Tests haben gegenüber einer oralen Glucosebelastung den Vorteil, daß sie erstens einen geringeren Zeitaufwand benötigen (Tolbutamid-Test in seiner Form als Schnelltest 30 Min., Glucoseassimilationstest 1 Std.), zweitens entfällt gegenüber der oralen Belastung der Faktor der Resorption im Magen-Darm-Trakt, und drittens läßt sich

das Endergebnis in 2 Zahlen (Tolbutamid-Test) bzw. einer Zahl (i. v. Glucosebelastungstest) ausdrücken. Allerdings sind auch bei diesen beiden Tests die Beurteilungen hauptsächlich bei älteren Personen noch nicht einheitlich. Außerdem fand O b e r d i s s e (1), daß man zwar mit Hilfe des Tolbutamid-Tests einwandfrei zwischen einer normalen Stoffwechsellage und einem latenten- oder manifesten leichten Diabetes unterscheiden kann, daß aber die Testwerte der von ihm als "suspekt auf Praed diabetes" bezeichneten Patienten sich nicht signifikant von den Werten des Normalkollektivs unterschieden.

Beim intravenösen Glucose-Toleranz-Test wird eine gewisse Ungenauigkeit in Kauf genommen. Wie in letzter Zeit u. a. P f e i f f e r und Mitarbeiter zeigen konnten (8), haben die sogenannten gastrointestinalen Hormone (Secretin, Pankreozymin und Glucagon, wahrscheinlich auch Serotonin und Gastrin) einen Einfluß auf die endokrine Funktion des Pankreas, indem sie eine vom Blutzucker unabhängige Stimulierung der Insulinsekretion bewirken. Nach intravenöser Gabe von Glucose kommt es daher zu einem weniger hohen und weniger lang anhaltenden Anstieg des Seruminsulins als nach oraler Glucosezufuhr. Dieser Regulationsmechanismus wird also bei einem intravenösen Glucose-Toleranz-Test nicht berücksichtigt.

Mögliche Beziehungen zwischen einer diabetischen Stoffwechsellage und Erkrankungen des Gefäßsystems, speziell Erkrankungen der Coronarien, wurde bereits 1864 von S e e g a n und 20 Jahre später von V e r z e l y erkannt. E d e l m a n n (9) vertrat 1934 die Ansicht, daß die oft beim Herzinfarkt beobachtete Glykosurie und die Hyperglykämie bereits Ausdruck eines latenten Diabetes mellitus seien, der hier für kurze Zeit aus dem latenten Stadium hervortritt. In neuerer Zeit wird diese Ansicht von vielen Autoren (10)

wieder geteilt. Ferdinand B e r t r a m (11) schreibt 1939: "Das Schicksal des älteren Zuckerkranken wird meist entschieden durch sein Gefäßsystem. Früher ging der Zuckerkranke an der Erkrankung selbst- in 64 % im Koma- zugrunde. Durch die Entdeckung des Insulins (B a n t i n g und B e s t 1921 (Anm. d. Verf.)) ist der Komatod auf 6 % herabgesunken. An Gefäßkomplikationen sterben 56 % der Diabetiker." Autoptisch finde man bei jedem Diabetiker, bei dem die Erkrankung mehr als 5 Jahre bestehe, Veränderungen im Sinne einer Coronarsklerose. Zum Vergleich sei hier eine Angabe von A s c h o f f (12) erwähnt: Er fand 1938 bei 400 routinemäßigen Untersuchungen bei Obduktionen in 74 Fällen (18,5 %) eine Arteriosklerose, die als Todesursache anzusprechen war. Bei 21 Fällen bestand eine vorwiegende Coronarsklerose.

Autoren aus neuer Zeit schätzen die Sterblichkeit von Diabetikern an Gefäßschäden noch höher ein als Bertram. H a r d e r s (13) meint 1964, daß dreiviertel aller Diabetiker an Gefäßkomplikationen sterben. M o h n i k e (14) glaubt, daß sogar in 80 % der Fälle Gefäßerkrankungen die Todesursache bei Diabetikern darstellen. S a c h s s e (15) schätzt, daß es in 75 % Spätschäden an Herz und Kreislauf sind, die als Todesursache in Betracht kommen. K u n t z e (16) fand bei vergleichenden Untersuchungen eine mittel- bis hochgradige Arteriosklerose bei männlichen Diabetikern in 79,3 %, bei weiblichen Diabetikern in 77,0 %, gegenüber 45,8 % bzw. 36,1 % bei Nichtdiabetikern.

Unsere Themastellung befaßte sich speziell mit der Suche nach manifesten bzw. latenten Diabetikern unter den Patienten der Marcumar-Sprechstunde an der hiesigen Medizinischen Poliklinik der Universität, die einen oder mehrere Herzinfarkte durchgemacht hatten.

In einer Voruntersuchung wurde ermittelt, daß sich unter

den Patienten der Marcumar-Sprechstunde 237 Personen befanden, die einen Herzinfarkt erlitten hatten. Bei 30 von ihnen war bereits eine diabetische Stoffwechselstörung bekannt, daß entspricht ca. 11 %.

In unsere Untersuchungen schlossen wir nur Patienten ein, bei denen bisher kein Diabetes bekannt war. Bei den Infarktpatienten wurde etwa im Abstand von 4 Wochen ambulant je ein Tolbutamid-Test und ein intravenöser Glucose-Toleranz-Test durchgeführt. Zur Beurteilung der Ergebnisse war mit besonderer Berücksichtigung der einzelnen Altersstufen zunächst eine vergleichende Betrachtung beider Testverfahren und anschließend der Versuch, eine gesetzmäßige Wechselbeziehung der Ergebnisse zu finden, nötig.

B. KRANKENGUT

Wir führten unsere Untersuchungen an 80 Patienten mit einem oder mehreren Infarkten durch, bei denen bisher kein Diabetes festgestellt worden war und auch keine Symptome vorlagen, die bereits mit großer Wahrscheinlichkeit eine diabetische Stoffwechselstörung vermuten ließen. 9 Frauen unter den Untersuchten wurden wegen der statistisch kaum verwertbaren Anzahl in den Ergebnissen nicht besonders berücksichtigt. Das Datum des Infarktes lag bei allen Patienten mindestens 1 Jahr zurück. Das Durchschnittsalter betrug etwa 61 Jahre, der jüngste Patient war 37, der älteste 77 Jahre alt. Folgende altersmäßige Zusammensetzung ergab sich:

Jünger als 50 Jahre	-	7 Personen
50 - 59 Jahre	-	25 Personen
60 - 69 Jahre	-	34 Personen
70 Jahre und älter	-	14 Personen

Zur Beurteilung eines Zusammenhanges zwischen Körpergewicht und Testergebnissen teilten wir das Gesamtkollektiv in 3 Gruppen ein:

- Normalgewichtig ± 10 % Abweichung
- 10 - 20 % Übergewicht gegenüber Idealgewicht
- Mehr als 20 % Übergewicht gegenüber Idealgewicht

Die Unterscheidung wurde unter Berücksichtigung der Körpergröße und des Alters nach einer Tabelle aus Veröffentlichungen des Life Extension Institute of New York City getroffen. Das Gesamtkollektiv verteilte sich etwa zu gleichen Teilen auf alle 3 Gruppen.

C. METHODIK

1. Intravenöse Belastung mit Tolbutamid

Wir verwandten für unsere Untersuchungen das Präparat Artosin der Firma Boehringer, Mannheim. In den Vortagen der Untersuchungen aßen die Patienten, wie bei allen Belastungstests, Normalkost mit reichlich Kohlehydraten (mindestens 250 g KH, pro die). Bei Testbeginn wurde zunächst der Nüchternblutzucker bestimmt. Hierauf wurde langsam innerhalb von 3 Min. 1 g Artosin in 20 ml Aqua dest. intravenös injiziert. Die Injektion wurde von den meisten Patienten gut vertragen. Nebenwirkungen, wie ziehende Schmerzen entlang der Armvenen (1) traten in keinem Fall auf. In einigen Fällen beobachteten wir leichte hypoglykämische Symptome mit Schweißausbruch und Schwindelgefühl. Weitere Blutzuckerbestimmungen erfolgten 20 und 30 Min. p. i.. Alle Tests wurden routinemäßig nach der letzten Blutentnahme durch orale Gaben von Dextrose beendet. Wir verzichteten bewußt auf weitere Bestimmungen nach 60 Min. oder gar nach 120 Min., da wir bei beiden Tests auch eine Aussage über die Eignung als Schnelltest treffen wollten. Wir konnten also mit unserer Bestimmung nur den ersten Teil der in Abbildung 1 wiedergegebenen Blutzuckerkurven überblicken.

2. Der intravenöse Glucose-Toleranz-Test

Wir bedienten uns der von Lundbæk (7) vorgeschlagenen Methode und injizierten nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers innerhalb von 4 Min. 50 ml einer 50 %igen Glucoselösung in eine Armvene. Wir verzichteten darauf, die Dosierung vom Körpergewicht abhängig zu machen

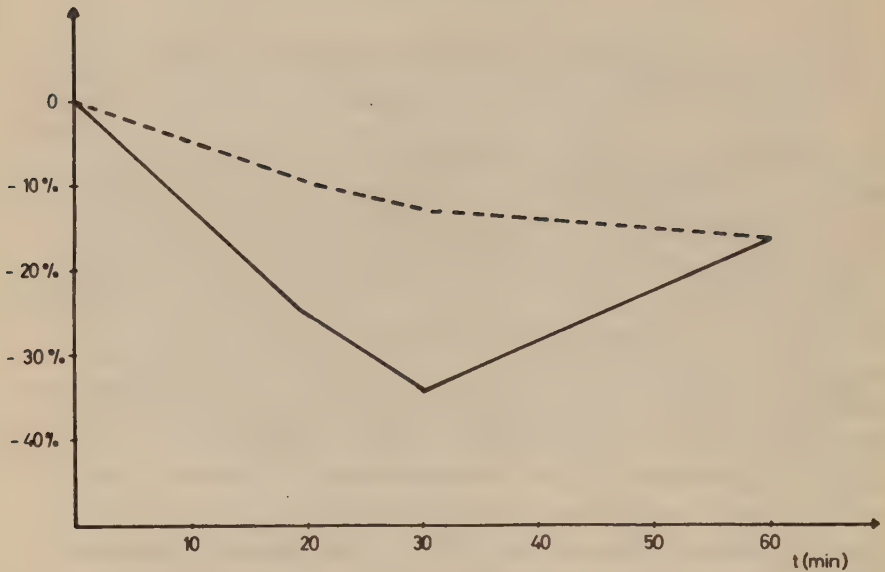


Abb. 1. Beispiel für eine normale (durchgezogene Linie) und eine pathologische (gestrichelte Linie) Blutzuckerkurve nach Injektion von Tolbutamid.

(D i t s c h u n e i t und P f e i f f e r (17) geben in Anlehnung an die Versuche C o n a r d ' s 0,33 g/kg Körpergewicht. G a l l i und Mitarbeiter (18) konnten aber zeigen, daß verschiedene Dosierungen bei den gleichen Patienten: einmal 0,25 g Glucose/kg Körpergewicht und zweitens eine fixe Menge von 10 g (in 50 %iger Lösung) gleich charakteristische Kurvenverläufe ergaben.).

Abweichend von L u n d b a e k erfolgten neue Blutentnahmen aus der Fingerbeere vom Zeitpunkt 0 (= 2 Min. nach Injektionsbeginn) nach 15, 25, 35, 45 und 55 Min. Unsere erste Blutzuckermessung nahmen wir nicht wie L u n d b a e k nach 10 Min. sondern erst nach 15 Min. vor, da

die injizierte Glucose ungefähr 15 Min. bis zur vollständigen Diffusion in den extracellulären Verteilungsraum benötigt, und da nach etwa dieser Zeitspanne erst der Blutzucker seinen Maximalwert erreicht (17).

Innerhalb von etwa 45 Min. fällt der Blutzucker in Annäherung an eine einfache exponentielle Gesetzmäßigkeit ab. Die graphische Darstellung aller Blutzuckerwerte auf semilogarithmischem Papier ergibt in Annäherung eine Gerade (Abb. 2).

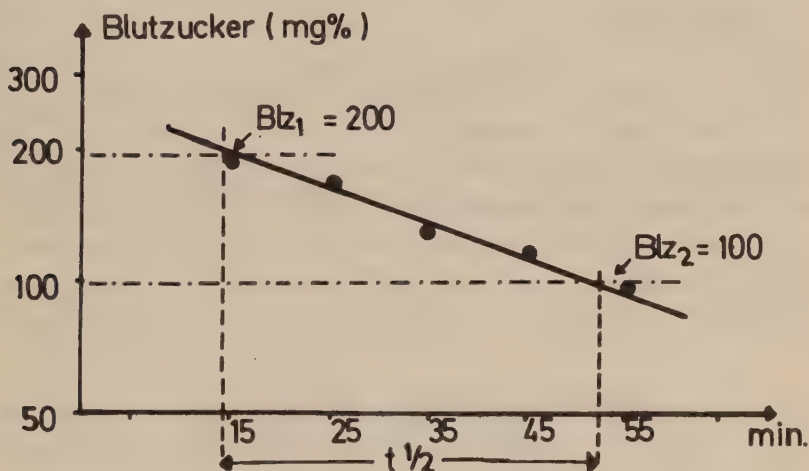


Abb. 2. Blutzuckerverlaufskurve beim intravenösen Glucose-Toleranz-Test. Die einzelnen Blutzuckerwerte liegen bei Benutzung von semilogarithmischem Papier annähernd auf einer Geraden. In der Zeit $t_{1/2}$ fällt der Blutzucker von 200 mg% auf 100 mg%. K errechnet sich in diesem Falle folgendermaßen:

$$K = \frac{0,693}{t_{1/2}} 100 = \frac{69,3}{38,5} = 1,8$$

Der Blutzuckerabfall wird durch die Assimilationskonstante K angegeben. Sie errechnet sich folgendermaßen: Von der Annahme ausgehend, daß eine exponentielle Gesetzmäßigkeit vorliegt, ist

$$\text{Blz.}_t = \text{Blz.}_0 e^{-Kt}.$$

oder

$$\text{Blz.}_{t_2} = \text{Blz.}_{t_1} e^{-K(t_2 - t_1)}$$

daraus folgt

$$K = \frac{\ln \text{Blz.}_1 - \ln \text{Blz.}_2}{t_2 - t_1}$$

Eine Vereinfachung dieser Formel ergibt sich, wenn man auf der graphischen Darstellung (Abb. 2) auf der Abszisse für $t_2 - t_1$ ein Zeitintervall wählt, das der "Halbwertszeit" entspricht (innerhalb der "Halbwertszeit" fällt der Blutzucker genau von t_2 auf $t_1 = 1/2 t_2$):

$$K = \frac{\ln \text{Blz.}_1 - \ln (0,5 \cdot \text{Blz.}_1)}{t_{1/2}}$$

$$K = \frac{\ln \frac{\text{Blz.}_1}{\text{Blz.}_1 \cdot 0,5}}{t_{1/2}}$$

$$K = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

$$K = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Multipliziert man den gefundenen Wert mit 100, so erhält man den prozentualen Blutzuckerabfall pro Min..

$$K = \frac{0,693}{t \cdot 1/2} \cdot 100$$

Bei einigen Stoffwechselgesunden war der Minimalwert nach 55 Min. bereits überschritten, so daß der entsprechende Wert nicht mehr auf der Geraden lag. Um eine Verfälschung des K - Wertes zu vermeiden, wurden solche Punkte bei der Zeichnung der Geraden nicht berücksichtigt.

3. Die Blutzuckerbestimmungen

Die Blutzuckerbestimmungen erfolgten bei beiden Tests durch die Bestimmung der sog. "wahren Glucose" mittels der von H u g g e t und N i x o n 1957 beschriebenen Glucoseoxydase-Peroxydase-Methode (GOD/POD). (19)

4. Beurteilung der Belastungsproben

Die Auswertung des Tolbutamid-Tests erfolgte durch die Beurteilung des Blutzuckerabfalls, wie sie U n g e r und M a d i s o n (5) vorschlugen, und wie sie auch die Firma Boehringer, Mannheim, in ihrer Broschüre über das von uns verwandte Präparat Artosin angibt. Danach sind Blutzuckerwerte, die nach 20 Min. einem Blutzuckerabfall um 16 % oder weniger vom Ausgangswert verzeichnen, pathologisch. Werte zwischen 16 % und 20 % sind von zweifelhafter diagnostischer Bedeutung. Den 30 Min.-Wert nahmen wir, übereinstimmend mit vielen Autoren (15/20), als pathologisch an, wenn der Blutzuckerabfall weniger als 25 % des Ausgangswertes betrug.

Der intravenöse Glucose-Toleranz-Test wurde zunächst in Anlehnung an L u n d b a e k als pathologisch betrachtet, wenn K unter 0,9 lag. Einen Grenzbereich von zweifelhafter diagnostischer Bedeutung nahmen wir zwischen 0,9 und 1,1 an. Abb. 3 gibt ein Beispiel für Blutzuckerkurvenverläufe und daraus resultierende K -Werte bei einem Stoffwechselgesunden und einem Diabetiker.

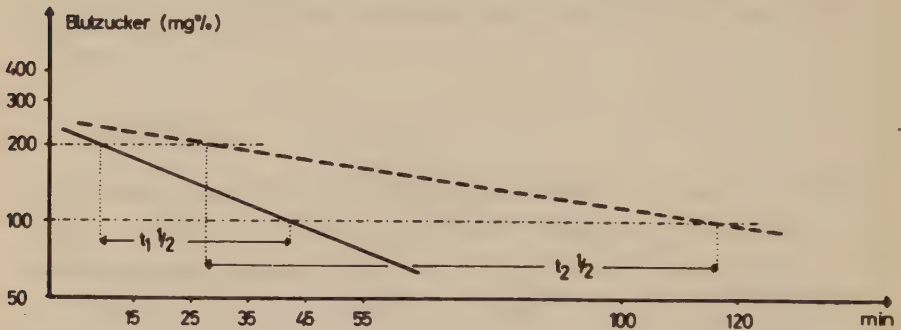


Abb. 3. Blutzuckerkurvenverläufe bei einem Stoffwechselgesunden (durchgezogene Linie) und einem Diabetiker (gestrichelte Linie). Kurze Halbwertszeit beim Stoffwechselgesunden ($t_{1/2}$) und lange Halbwertszeit ($t_{2/2}$) beim Diabetiker. Die resultierenden K -Werte sind für $t_{1/2}$ $K = 2,06$ und für $t_{2/2}$ $K = 0,84$.

D. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse des Tolbutamid - Tests innerhalb des Gesamt - kollektivs und innerhalb einzelner Altersgruppen

Beim Gesamtkollektiv betrug der mittlere prozentuale Blutzuckerabfall gegenüber dem Ausgangswert nach 20 Min.

19,02 %. Abb. 4 zeigt die Verteilung der 20 Min.-Werte auf

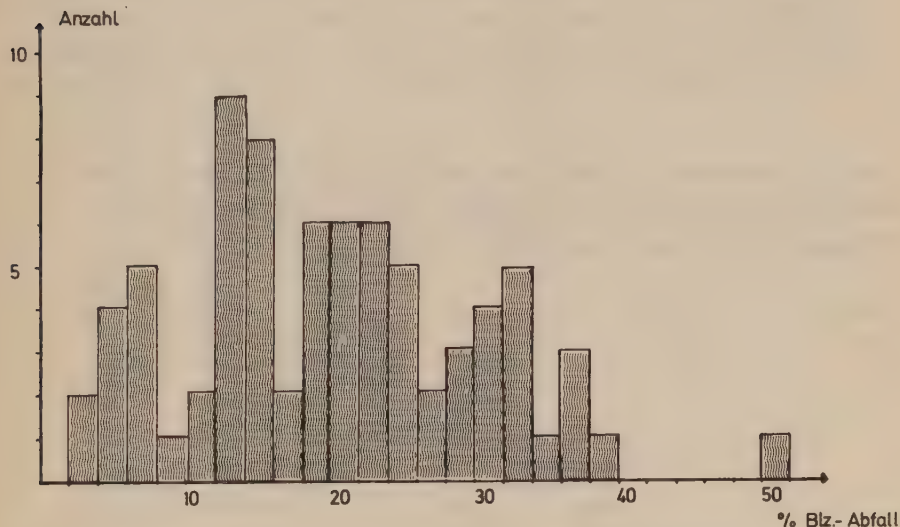


Abb. 4. Verteilung der 20 - Min.-Werte innerhalb des Gesamtkollektivs im Tolbutamid-Test.

das Gesamtkollektiv. In den einzelnen Altersgruppen ergaben sich folgende Durchschnittswerte:

Jünger als 50 Jahre	- 20,7 % Blz.-Abfall
50 - 59 Jahre	- 21,6 % Blz.-Abfall
60 - 69 Jahre	- 18,3 % Blz.-Abfall
70 Jahre und älter	- 15,7 % Blz.-Abfall

Vom Gesamtkollektiv lagen 32 Werte (= 42,1 %) unter 16 % Blz.-Abfall und 11 Werte (= 14,5 %) zwischen 16 und 20 % Blz.-Abfall. Tabelle 1 zeigt die Verteilung pathologischer Werte sowie der Werte im Grenzbereich zweifelhafter diagnostischer Bedeutung innerhalb der einzelnen Altersgruppen:

T a b e l l e 1					
	n	pathol.	%	i.Gr.Bereich	%
Jünger 50 J.	7	1	14,3	4	57,2
50 - 59 J.	23	7	30,4	3	13,0
60 - 69 J.	32	13	40,6	6	18,8
70 J. u. ält.	14	8	57,1	-	-

Von 80 gemessenen 30 Min.-Werten betrug der Durchschnittswert 29,5 % Blz.-Abfall gegenüber dem Ausgangswert. Die Verteilung der Einzelwerte zeigt Abb. 5.

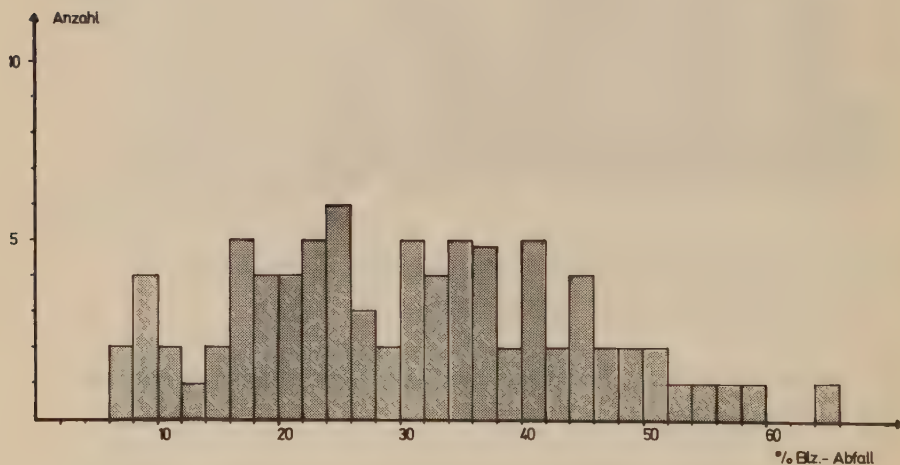


Abb. 5. Verteilung der 30 Min.-Werte innerhalb des Gesamtkollektivs im Tolbutamid-Test.

Die Durchschnittswerte der einzelnen Altersgruppen sind aus der folgenden Zusammenstellung zu ersehen:

Jünger als 50 Jahre	-	27,6 % Blz.-Abfall
50 - 59 Jahre	-	31,7 % Blz.-Abfall
60 - 69 Jahre	-	30,4 % Blz.-Abfall
70 Jahre und älter	-	24,4 % Blz.-Abfall

Die Zahl der pathologischen Ergebnisse, d. h. Werte unter 25 % Blz.-Abfall gegenüber dem Ausgangswert betrug beim Gesamtkollektiv 33 (= 41,3 %). Tabelle 2 zeigt die altersmäßige Verteilung der pathologischen Werte.

T a b e l l e 2

	n	pathol.	%
Jünger 50 J.	7	3	42,9
50 - 59 J.	25	8	32,0
60 - 69 J.	34	15	44,2
70 J. u.ält.	14	8	57,1

2. Ergebnisse des intravenösen Glucose-Toleranz-Tests innerhalb des Gesamtkollektivs und innerhalb einzelner Altersgruppen

Aus 80 K-Werten errechneten wir einen Durchschnittswert für K = 1,53. Altersgemäße Aufschlüsselung:

Jünger als 50 Jahre	-	K = 1,61
50 - 59 Jahre	-	K = 1,67
60 - 69 Jahre	-	K = 1,49
70 Jahre und älter	-	K = 1,25

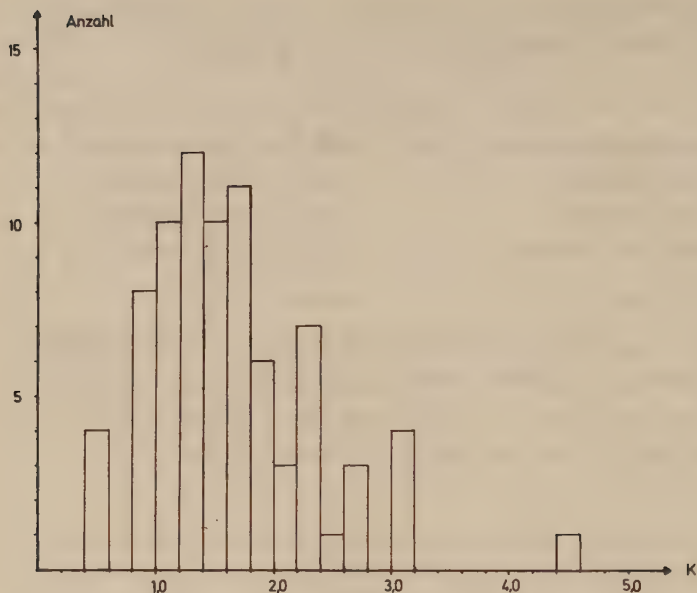


Abb. 6. Verteilung der K-Werte innerhalb des Gesamtkollektivs beim intravenösen Glucose-Toleranz-Test.

Die Verteilung der Einzelwerte zeigt Abb. 6. 13 von 80 K-Werten (= 16,2 %) lagen unter 0,9 und 9 (= 11,3 %) im Grenzbereich zwischen 0,9 und 1,1. Die altersgemäße Verteilung der pathologischen und unsicheren K-Werte zeigt Tab. 3.

T a b e l l e 3

	n	pathol.	%	i.Gr.Bereich	%
Jünger 50 J.	7	1	14,3	-	-
50 - 59 J.	25	2	8,0	2	8,0
60 - 69 J.	34	7	20,6	4	18,8
70 J. u.ält.	14	3	21,4	3	21,4

3. Beziehungen der Testergebnisse zum Gewicht der Patienten

Wenn wir die Ergebnisse aller drei Tests zum Körpergewicht in Beziehung setzen, verteilen sich die Durchschnittswerte der Tests auf die einzelnen nach dem Gewicht geordneten Gruppen, wie es die folgende Zusammenfassung zeigt:

T a b e l l e 4

	20 Min.-Wert	30 Min.-Wert	K
Normalgewicht $\pm 10\%$	20,9	34,7	1,59
10-20% Übergew.	18,7	29,3	1,38
> 20% Übergew.	16,6	24,3	1,31

Abb. 7 zeigt die gleiche Zusammenstellung als graphische Darstellung.

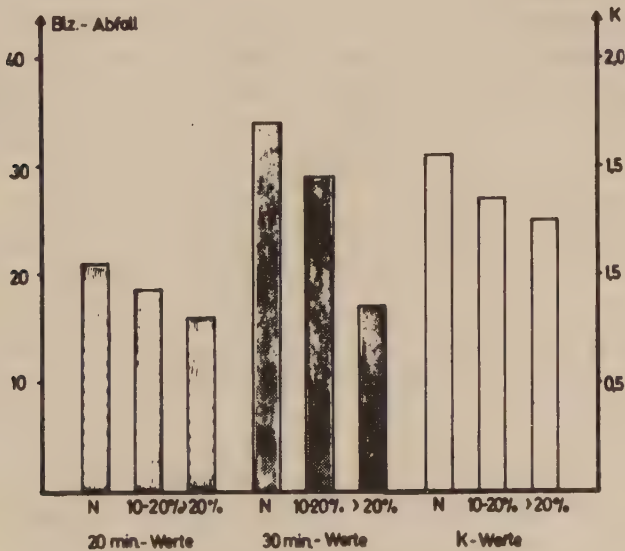


Abb. 7. Durchschnittswerte der einzelnen Tests bei nach Gewicht geordneten Patientengruppen.

Tab. 5 zeigt die Verteilung der pathologischen Werte sowie derjenigen, die im Bereich zweifelhafter diagnostischer Bedeutung lagen innerhalb der einzelnen Gewichtsgruppen.

T a b e l l e 5

	n pathol.		%	i.Gr.Bereich	%
Normalgewicht $\pm 10\%$					
20 Min.-Wert	22	7	31,9	2	9,1
30 Min.-Wert	22	5	22,7	-	-
K-Wert	22	5	22,7	2	9,1
10-20% Übergew.					
20 Min.-Wert	20	8	40,0	3	15,0
30 Min.-Wert	21	9	42,7	-	-
K-Wert	21	5	23,8	2	9,5
> 20% Übergew.					
20 Min.-Wert	22	13	59,1	2	9,1
30 Min.-Wert	23	15	65,2	-	-
K-Wert	23	6	26,1	2	8,7

E. Korrelation der Ergebnisse und Berechnung der Regression

Die Differenz in der Anzahl der pathologischen Ergebnisse bei beiden Testreihen machte es notwendig, eine Wechselbeziehung zu finden, die es erlaubt, von dem Ergebnis des einen Tests mit großer Wahrscheinlichkeit auf das des anderen zu schließen. Zu diesem Zwecke mußte die Korrelation der jeweiligen Versuchsreihen sowie die Regression errechnet werden.

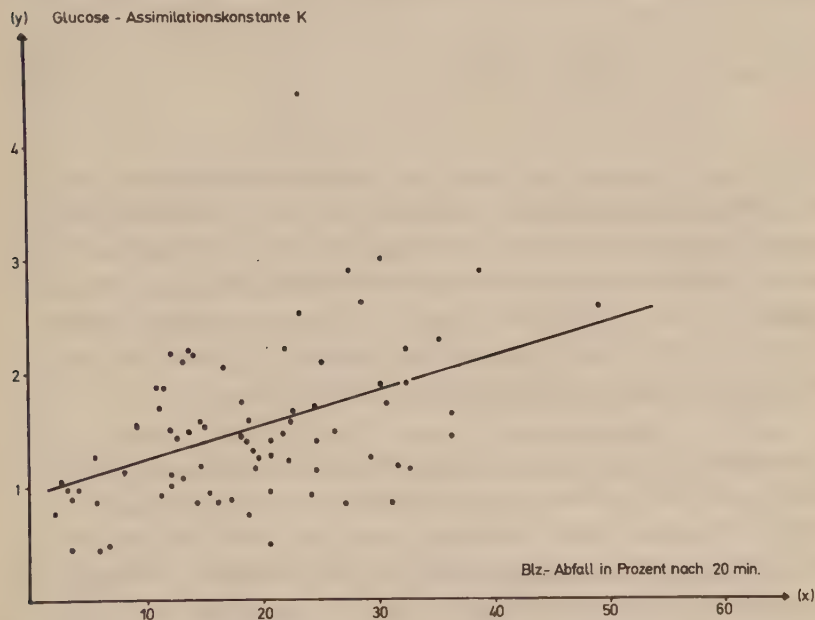


Abb. 8. Graphische Darstellung aller 20 Min.-Werte (Tolbutamid-Test) und K-Werte (intravenöser Glucose-Toleranz-Test) in einem Koordinatenkreuz. Die dargestellte Gerade entspricht der Regressionsgeraden.

Die Korrelation zweier Testreihen läßt sich ermitteln mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten (r) nach B r a v a i s.

$$r = \frac{nS_{xy} - S_x S_y}{\sqrt{(nS_x^2 - (S_x)^2) (nS_y^2 - (S_y)^2)}}$$

Nach Einsetzen unserer Werte der beiden Versuchsreihen 20 Min.-Werte und K-Werte ergab sich für r folgender Wert:

$$r = 0,4472 = \text{ca. } 0,4$$

Dieser Wert bedeutet nur eine geringe Korrelation, d. h. eine Zusammenhangsrelation zwischen beiden Versuchsreihen besteht wohl, ist aber nur gering. Dies veranschaulicht Abb. 8. Hier trugen wir in einem Koordinatenkreuz alle gemessenen 20 Min.-Werte (x) gegen die entsprechenden K-Werte (y) auf. Die erhaltenen Punkte liegen in einem weiten Streubereich zwischen den beiden Koordinaten.

Ein anderes Bild bietet Abb. 9. Diesmal wurden alle 30 Min.-Werte gegen die entsprechenden K-Werte aufgetragen. Der optische Eindruck läßt vermuten, daß bis auf einige abseits liegende Werte alle Punkte dicht gedrängt oberhalb und unterhalb einer Geraden liegen. Wir setzten wiederum alle unsere gefundenen Werte in die obige Formel ein und erhielten für r:

$$r = 0,5941 = \text{ca. } 0,6$$

Dieser Wert fällt in den Bereich mittlerer Korrelation, d. h. es besteht durchaus eine Zusammenhangsrelation

zwischen den Versuchsreihen der 30 Min.-Werte und K-Werte.

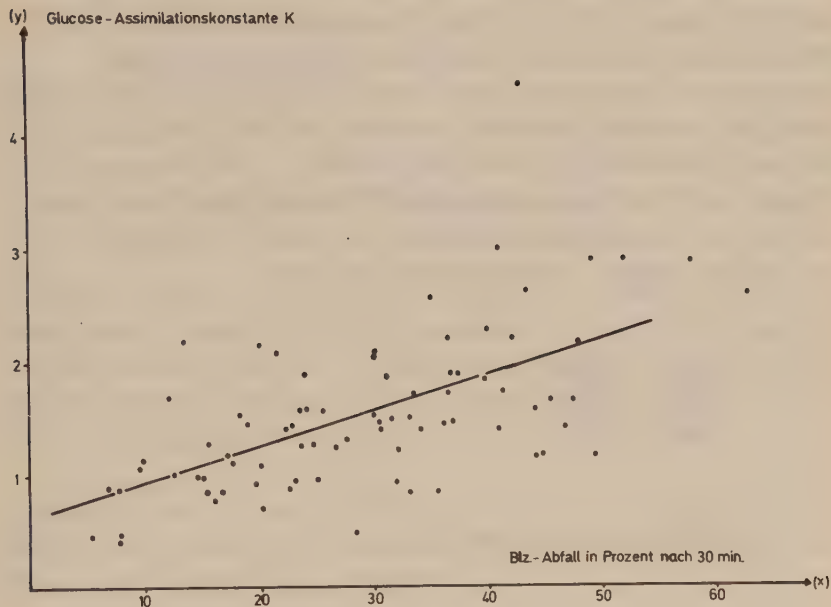


Abb. 9. Graphische Darstellung aller 30 Min.-Werte (Tolbutamid-Test) und K-Werte (intravenöser Glucose-Toleranz-Test) sowie der resultierenden Regressionsgeraden $y = 0,032 x + 0,603$.

Als nächstes mußte eine Formel gefunden werden, die einen zahlenmäßigen Schluß von einem Wert auf den anderen zuläßt, d. h. die Abhängigkeit der einen Meßreihe von der anderen in die Form einer Funktion von der allgemeinen Gestalt

$$y = a + bx$$

zu überführen, die die in Abb. 9 dargestellte Gerade bezeichnet. Wir bedienten uns hierzu der sog. Regressions-

analyse. Nach der für ein solches Problem geeigneten "Methode der kleinsten Quadrate" kann man die beiden Koeffizienten a und b für die Vorhersage von y aus x bestimmen. Die durch diese Funktion bezeichnete Gerade heißt Regressionsgerade, die Gleichung Regressionsgleichung. a stellt das Stück zwischen O-Punkt und Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der y-Achse dar, b die Steigung der Geraden bzw. den Regressionskoeffizienten. Berechnen kann man die Regressionsgleichung aus den nach der Methode der kleinsten Quadrate abgeleiteten Formeln:

$$b = \frac{SXY - \frac{SXS Y}{N}}{SX^2 - \frac{(SX)^2}{N}}$$

$$a = \frac{SY - bSX}{N} = \bar{Y} - b\bar{X}$$

Für die beiden Versuchsreihen 20 Min.-Werte und K-Werte lautet die errechnete Regressionsgleichung:

$$y = 0,031 x + 0,918$$

d. h.

$$K = 0,031 \text{ 20 Min.-Wert} + 0,918$$

Da wir aber zeigen konnten, daß zwischen den 20 Min.-Werten und den K-Werten nur eine geringe Korrelation besteht, würde eine Verwendung der gefundenen Regressionsgleichung zur Bestimmung eines 20 Min.-Wertes aus dem gegebenen K-Wert mit einem zu großen Fehler behaftet sein.

Im Falle der Versuchsreihen 30 Min.-Werte und K-Werte lautet die Regressionsgleichung:

$$y = 0,032 x + 0,603$$

d. h.

$$K = 0,032 \text{ 30 Min.-Wert} + 0,603$$

In diesem Falle ist eine rechnerische Verwendung der Regressionsgleichung zur Schätzung eines Wertes bei bekanntem entsprechenden Wert durchaus zu vertreten, da, wie wir zeigen konnten, zwischen 30 Min.-Werten und K-Werten eine mittlere Korrelation von etwa 0,6 besteht.

Beispiel: Bekannt sei ein K-Wert (y) von 1,4. Der diesem K-Wert entsprechende 30 Min.-Wert läßt sich dann aus der Regressionsgleichung bestimmen.

$$1,4 = 0,032 x + 0,6$$

$$x = \frac{1,4 - 0,6}{0,032} = 25,0$$

D. h.: Wird bei einem Patienten ein K-Wert von 1,4 ermittelt, so wird das Ergebnis eines Tolbutamid-Tests für den 30 Min.-Wert mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit bei etwa 25 % Blz.-Abfall gegenüber dem Ausgangswert liegen.

F. DISKUSSION

Im Gesamtkollektiv unseres Krankenguts lag beim Tolbutamid-Test der Durchschnittswert der 20 Min.-Werte bei 19,02 %, d. h. im Bereich zweifelhafter diagnostischer Bedeutung. Der Durchschnittswert der 30 Min.-Werte lag mit 29,5 % deutlich über dem Grenzwert von 25 %. Eine gute Übereinstimmung beim Vergleich der 20- und 30 Min.-Werte besteht mit 42,1 % und 41,3 % pathologischen Kurvenverläufen. Diese Zahlen bedeuten eine enorm hohe Belastung mit Kohlehydrat-Stoffwechselstörungen in dem von uns ausgewählten Kollektiv. Die mit zunehmendem Alter herabgesetzte Glucose-Toleranz ist ein bekanntes und von vielen Autoren (20) beschriebenes Phänomen, das sich auch bei unseren Untersuchungen deutlich zeigte. Bei unserem Krankengut handelte es sich um ältere Personen. Das Durchschnittsalter betrug etwa 61 Jahre. In Abb. 10 wird offensichtlich, daß die

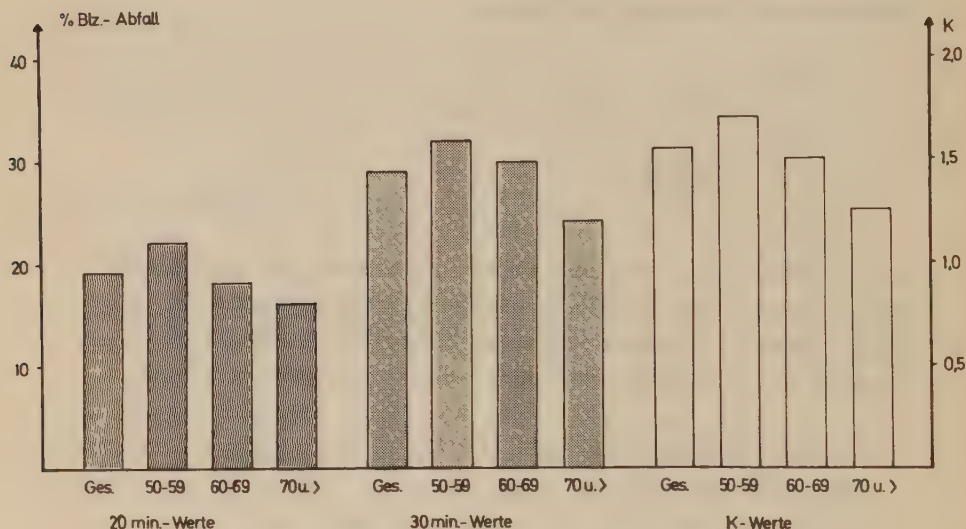


Abb. 10. Durchschnittswerte der einzelnen Tests innerhalb des Gesamtkollektivs und verschiedener Altersgruppen.

Durchschnittswerte sogar noch deutlich fallen, wenn wir die Patienten in Altersgruppen einteilen, die nur um 10 Jahre differieren. (In der Besprechung sahen wir ab von der Gruppe unter 50 Jahren, die wegen ihrer geringen Anzahl von nur 7 Personen statistisch nicht auswertbar ist). Die 20 Min.-Werte fallen kontinuierlich um jeweils etwa 3 % von 21,6 % bei den 50 - 59jährigen bis auf 15,7 %, also bis in den pathologisch zu wertenden Bereich, bei den 70 und über 70jährigen. Analog fallen die 30 Min.-Durchschnittswerte von 31,7 % über 30,4 % bis zu 24,4 %, also bis in den pathologischen Bereich. Noch deutlicher wird die altersmäßige Abhängigkeit, wenn wir die Anzahl der pathologischen Testergebnisse den einzelnen Altersstufen zuordnen (Abb. 11). Bei den 20 und 30-Min.-Wer-

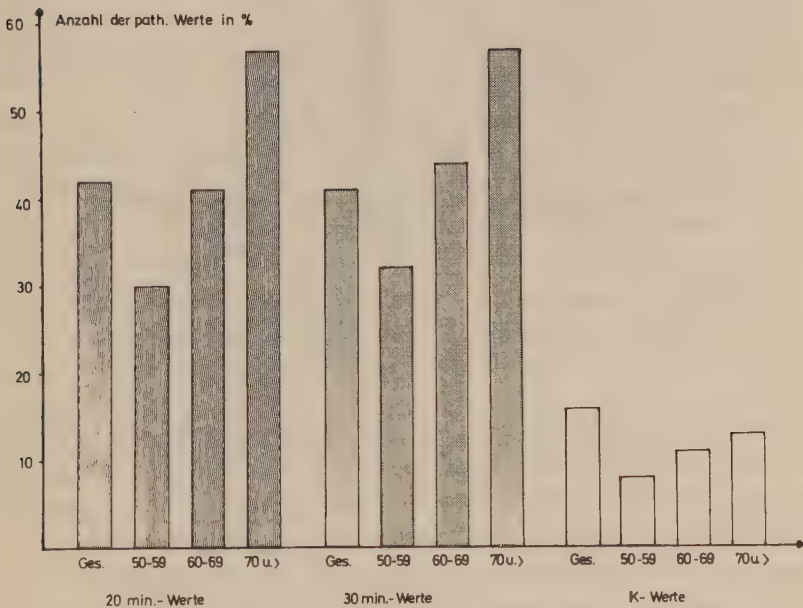


Abb. 11. Prozentuale Anzahl pathologischer Testergebnisse des Gesamtkollektivs und verschiedener Altersgruppen.

ten steigt die Anzahl pathologischer Kurvenverläufe etwa entsprechend von 30 % (32 %) in der Gruppe der 50 - 59-jährigen über 41 % (38 %) bei den 60 - 69jährigen bis zu 57 % (57 %) bei den 70 und über 70jährigen.

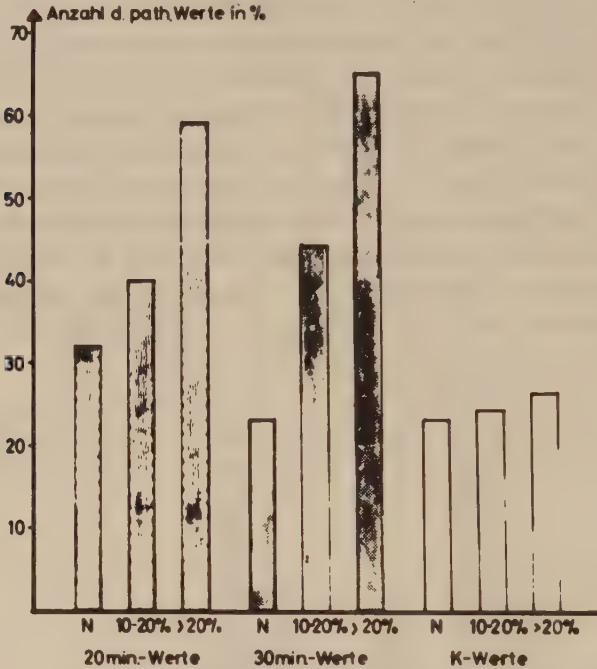


Abb. 12. Prozentuale Anzahl pathologischer Testergebnisse innerhalb der einzelnen Gewichtsgruppen.

Die bereits von vielen Autoren (10/21) getroffene Feststellung, daß übergewichtige Personen eher zum Diabetes mellitus prädestiniert sind als Individuen mit Normalgewicht, konnte ebenfalls bestätigt werden. Wir teilten das Gesamtkollektiv unter Berücksichtigung der Körpergröße in drei Gruppen ein: Normalgewichtige ± 10 % Abweichung, Individuen mit Übergewicht von 10 - 20 % des Idealgewichts und mit Übergewicht von mehr als 20 %. Abb. 7

zeigt, daß die Durchschnittswerte der drei KH-Stoffwechsel-Tests mit zunehmendem Übergewicht stetig pathologischer ausfallen. Der 20 Min.-Wert ist hier allerdings weniger deutlich, wenn nur die Durchschnittswerte berücksichtigt werden. Bewerten wir die relative Anzahl der pathologischen Testergebnisse, dann entsprechen sich die Befunde des 20- und 30 Min.-Wertes (Abb. 12). Bei den 30 Min.-Werten steigt der Anteil der pathologischen Werte von 22,7 % bei den Normalgewichtigen über 42,7 % bis zu 65,2 % bei Personen, die um mehr als 20 % übergewichtig sind. Daraus ergibt sich, daß unter den Personen mit mehr als 20 % Übergewicht etwa 3 mal mehr pathologische Testverläufe zu beobachten sind als bei Normalgewichtigen.

Beim intravenösen Glucose-Toleranz-Test liegt der Durchschnittswert für K bei 1,53. Er liegt damit etwas niedriger als bei L u n d b a e k (1,64) und bei C o n a r d (1,74). Der Grund ist darin zu suchen, daß das mittlere Lebensalter der Kontrollpatienten der erwähnten Autoren niedriger lag als bei unseren Probanden. Andererseits scheint sich damit auch eine größere Morbidität unserer Infarktpatienten an diabetischen Stoffwechselstörungen aufzuzeigen. Als beweisend für einen leichten Diabetes mellitus betrachtet L u n d b a e k alle K-Werte unter 0,9. Einen diagnostisch unsicheren Grenzbereich gibt er an zwischen 0,9 und 1,1. Von unseren 80 Untersuchten lagen 13 mit ihren Testergebnissen unter 0,9 und 9 zwischen 0,9 und 1,1. Das entspricht 16,2 % bzw. 11,3 %. Die Durchschnittswerte der einzelnen Altersstufen zeigt folgende Tabelle:

T a b e l l e 6

Jünger 50 J.	50 - 59 J.	60 - 69 J.	70 J. u. ält.
1,61	1,67	1,49	1,25
	1,57		

Zum Vergleich sei hier eine Tabelle aus einer Arbeit von
L u n d b a e k aufgeführt:

T a b e l l e 7

	Jünger 50 J.	50 - 70 J.	70 J. u. älter
Männer:	1,67	1,37	1,38
Frauen:	1,88	1,74	1,29

Die relative Anzahl pathologischer Testverläufe unseres
Patientengutes liegt mit 16,2 % deutlich höher als die des
Normalkollektivs von L u n d b a e k , (etwa 10 %).
(Abb. 13). Die relative Anzahl der pathologischen Testver-
läufe zeigt Tab. 3.

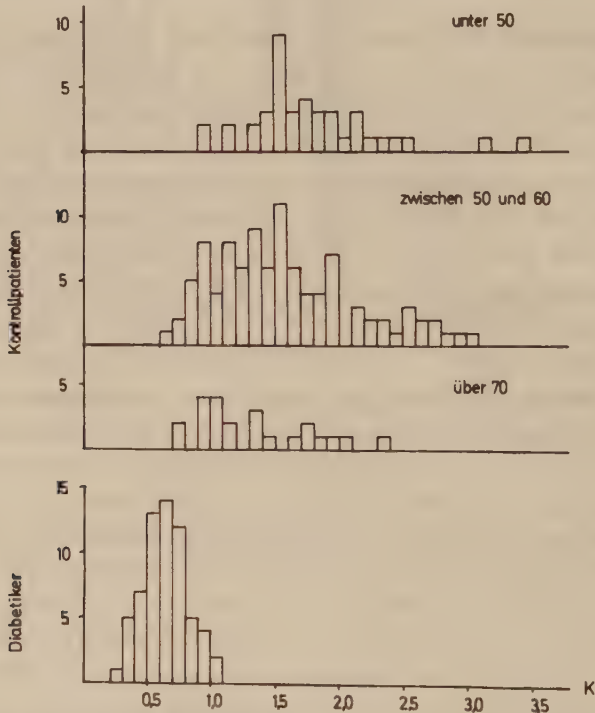


Abb. 13. Verteilung der K-Werte bei diabetischen Patienten
und Kontrollpersonen in drei Altersgruppen.
(Aus einer Arbeit von L u n d b a e k).

Auch der intravenöse Glucose-Toleranz-Test zeigt die Verminderung der Glucose-Toleranz mit zunehmendem Alter. Diese Tatsache läßt sich wiederum demonstrieren an den in den einzelnen Altersgruppen fallenden Durchschnitts-K-Werten (von 1,67 über 1,49 bis 1,25. S. Abb. 10). Abb. 11 zeigt dieses Phänomen noch deutlicher. Die Zahl der pathologischen Testverläufe in den einzelnen Altersgruppen steigt von 8 % über 20,6 % bis 21,4 %. Der letzte Wert täuscht etwas, er gewinnt aber an Aussagekraft, wenn wir uns vor Augen halten, daß ebenfalls 21,4 % der 70- und über 70jährigen ein Testergebnis aufweisen, das sich im Bereich zweifelhafter diagnostischer Bedeutung befindet, gegenüber nur 8 % bzw. 11,8 % in den anderen Gruppen.

Die Abnahme der Glucose-Toleranz bei steigendem Körpergewicht läßt sich auch mit dem intravenösen Glucose-Toleranz-Test demonstrieren (Abb. 7 und 8).

Vergleichen wir die Ergebnisse aus beiden Tests, so ist aus beiden übereinstimmend eine Abnahme der Glucose-Toleranz mit zunehmendem Alter abzulesen. Die Abhängigkeit vom Körpergewicht zeigt der Tolbutamid-Test etwas deutlicher als der intravenöse Glucose-Toleranz-Test.

Auffallend ist die enorm hohe Diskrepanz in der Anzahl der pathologisch zu bewertenden Testergebnisse. Nach dem Tolbutamid-Test sind 42,1 % bzw. 41,3 % des Gesamtkollektivs als Personen mit diabetischer Stoffwechsellage zu betrachten gegenüber nur 16,2 % nach dem Glucose-Assimilations-Test.

Um zu einer Zuordnung der Ergebnisse des Tolbutamid-Tests zu denen des Glucose-Assimilations-Tests zu kommen, wurden die Ergebnisse des 20 Min.-Wertes bzw. des 30 Min.-Wertes mit den K-Werten korreliert. Die wenig ausgeprägte Beziehung zwischen 20 Min.-Wert und K-Wert (Korr. Koeffizient $r = 0,4$) zeigt, daß der 20 Min.-Wert ein unsicheres Kri-

terium darstellt. Die mittlere Korrelation zwischen 30 Min.-Wert und K-Wert dagegen läßt auf eine gute Brauchbarkeit des 30 Min.-Wertes zur Aufdeckung einer diabetischen Stoffwechsellage schließen.

Die graphische Darstellung der Regressionsgeraden (Abb. 9) sowie deren mathematische Funktion

$$K(y) = 0,032 \text{ 30 Min.-Wert } (x) + 0,6$$

erlaubt es auf graphischem oder rechnerischem Wege mit grosser Wahrscheinlichkeit von einem gefundenen Testergebnis auf das zu erwartende Ergebnis des anderen Tests zu schließen. Auf diese Weise läßt sich für einen K-Wert von 1 ein entsprechender 30 Min.-Wert von 12,5 % Blz.-Abfall erwarten. Einem K-Wert von 1,4 entspricht ein 30 Min.-Wert von 25,0 %. In Abb. 14 wurde auf die Skala der K-Wert entsprechend der Regression die Skala der 30 Min.-Werte projiziert und die Verteilung der K-Werte und 30 Min.-Werte des Gesamtkollektivs aufgezeichnet. Aus dieser Abb. ist ersichtlich, daß eine Beziehung zwischen beiden Testergebnissen innerhalb des gesamten frequentierten Skalenbereiches besteht.

Wenn wir davon ausgehen, daß über die Handhabung des Tolbutamid-Tests bereits jahrzehntelange Erfahrung besteht, und über seine Auswertung heute allgemein Übereinstimmung besteht, so scheint das Problem des Glucose-Assimilations-Tests weniger in seiner Brauchbarkeit als hauptsächlich in seiner Auswertung zu liegen. Der von Lundbaek angegebene Grenzwert von $K = 0,9$ erscheint danach etwas niedrig angesetzt. Dietzle und Mitarbeiter (22) geben 1967 bereits einen Normalbereich für K zwischen 1,2 und 2,2 an. Sie nehmen einen Zwischenbereich, in dem eine feste Aussage nicht möglich ist, zwischen 1,0 und 1,2 an.

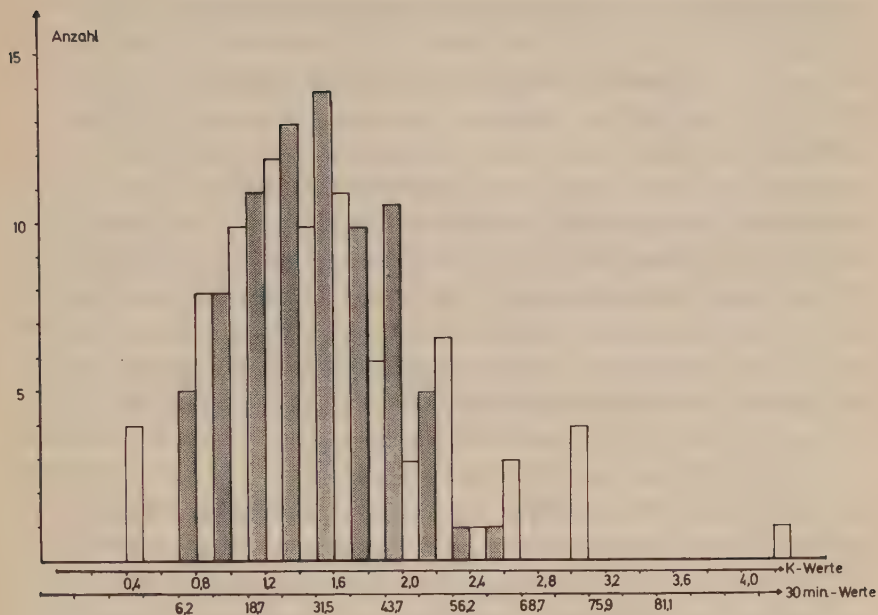


Abb. 14. Verteilung aller K-Werte und 30 Min.-Werte innerhalb des Gesamtkollektivs. Die Skala der 30 Min.-Werte wurde entsprechend der errechneten Regression auf die der K-Werte projiziert.

Nach unseren Ausführungen, wenn wir als Kriterium nur den Vergleich mit dem Tolbutamid-Test heranziehen, wäre der Grenzwert sogar noch höher anzusetzen. Danach müßte man einen K-Wert von unter 1,4, der einem prozentualen Blz.-Abfall nach 30 Min. beim Tolbutamid-Test von weniger als 25,0 % entspricht, zumindest schon als im Grenzbereich befindlich ansehen. Sicherlich muß eine solche Hypothese erst durch Versuchsreihen an einer größeren Anzahl von Patienten und durch Heranziehen anderer Kriterien erhärtet werden.

Deutlich scheint aber immerhin, daß die Auswertung des Glucose-Assimilationstests neu durchdacht werden sollte.

Noch nicht zufriedenstellend geklärt ist aber das Problem der Auswertung beider Tests bei älteren Personen. Die mit zunehmendem Alter immer mehr verzögerte Insulinausschüttung nach Glucose- und Tolbutamidreiz und damit auch ein verzögertes Abfangen eines Blutzuckeranstieges ist häufig beschrieben worden und hat sich auch bei unseren Untersuchungen wieder gezeigt. Die Frage, ob diese verminderte Reserveleistung des Pankreas rein altersbedingt ist, oder ob sie bereits als Ausdruck einer latenten Stoffwechselstörung aufzufassen ist, ist schwer zu entscheiden und bedarf noch einer weiteren Abklärung.

Auf eine evtl. Fehlerquelle in der Beurteilung des Tolbutamid-Tests sei noch hingewiesen. Von mehreren Autoren (23/24) wurde beschrieben, daß der Tolbutamid-Test bei niedrigen Blutzuckerausgangswerten versagen kann. Durch eine mögliche Gegenregulation des Organismus, die eine weitere Hypoglykämie verhindert, kommt es nach Injektion von Tolbutamid zu keiner starken, weiteren Blutzuckersenkung. Durch dieses Phänomen entsteht ein pathologischer Ausfall des Tests, der aber nicht immer im Sinne einer diabetischen Stoffwechselstörung zu deuten ist. Spätere Kontrolluntersuchungen bei höheren Ausgangswerten fallen dann oft normal aus. Bei unseren Untersuchungen fanden sich 5 Personen mit Nüchternblutzuckerwerten unter 80 mg%, die einen pathologischen Tolbutamid-Test aufwiesen. Bei 4 von ihnen ergab sich ein hoch normaler Ausfall des intravenösen Glucose-Toleranz-Tests. Diese 4 Personen sind also nicht als latente Diabetiker einzustufen.

Die Möglichkeit, daß durch Marcumar (Dicumarol) falsche pathologische Tolbutamid-Tests provoziert werden, kann ausgeschlossen werden. K r i s t e n s e n und Mit-

arbeiter (25) konnten zeigen, daß Dicumarol durch Störung des Tolbutamidabbaus in der Leber eine Accumulation des Tolbutamids, verbunden mit einem erhöhten Abfall des Blutzuckers, bewirkt (Verlängerung der Halbwertszeit um das 3 - 4fache).

Neben der Problematik der Testauswertung zeigen unsere Ausführungen aber doch, daß bei unserem Kollektiv von 80 Herzinfarktpatienten, eine enorm hohe Morbidität an diabetischen Stoffwechsellagen vorliegt. Bei Verwertung des neuen hypothetischen Grenzwertes für K fielen bei 24 von 80 getesteten Personen (= 30 %) beide Tests pathologisch aus. Wenn wir von der Problematik der Testauswertung im Alter absehen, müssen wir bei 30 % unserer Herzinfarktpatienten eine diabetische Stoffwechsellage annehmen. Bei 11 von ihnen (= 13,8 % des Gesamtkollektivs) konnte ein manifester Diabetes mellitus diagnostiziert werden (bei 2 Untersuchungen erhöhter Nüchternblutzucker, pathologischer K-Wert und pathologischer 30 Min.-Wert). Die restlichen 13 Personen (= 16,2 % des Gesamtkollektivs) sind als latente Diabetiker anzusprechen. Die übrigen Personen, die nur in einem der Tests eine pathologische Blutzuckerkurve aufwiesen, bedürfen einer weiteren Beobachtung.

Bei Untersuchungen anderer Autoren werden ähnliche Ergebnisse berichtet. So fanden T r a u t w e i n und J u l i t z (10) bei der Testung von 126 Herzinfarktpatienten mit dem Tolbutamid-Test in 42 Fällen (= 33 %) eine Störung im Kohlehydratstoffwechsel, die in 28,5 % als manifest und in 71,4 % als latent anzusprechen war. B r a u n s t e i n e r und Mitarbeiter (26) berichten sogar, daß sie bei Untersuchungen mit dem Tolbutamid-Test bei 45 Patienten mit Herzinfarkt in 25 Fällen (= 55,5 %) eine sichere, in weiteren 14 Fällen (= 31,0 %) eine wahrscheinliche latente diabetische Stoffwechselstörung fanden. Diese Zahlen unterscheiden sich allerdings von unseren

Ergebnissen erheblich, möglicherweise sind sie aber durch den Zeitpunkt der Testung nach dem Infarktereignis erklärt, das bei Braunsteiner et al. nur Wochen oder Monate bei unseren Untersuchungen aber mindestens ein Jahr zurücklag.

In der oben erwähnten Veröffentlichung berichten Trautwein und Julitz, daß von 126 Herzinfarktpatienten 40 gleichzeitig eine Adipositas (mehr als 25 % des Idealgewichtes) hatten, daß von diesen aber 26 (= 65,0%) eine diabetische Stoffwechsellage aufwiesen. Das entspricht fast genau unserem Ergebnis des Tolbutamid-Tests in der Gruppe der mehr als 20 % Übergewichtigen, bei denen wir 65,2 % pathologische Werte ermittelten.

Bei dem erwähnten Auszug aus der Kartei der Marcumar-Patienten an der hiesigen Medizinischen Poliklinik der Universität war von 237 Herzinfarktpatienten bereits bei 30 eine diabetische Stoffwechsellage bekannt, das entspricht einem relativen Anteil von ca. 11 %. Die von uns untersuchten 80 Patienten waren ebenfalls in dieser Kartei aufgeführt, waren aber bisher nicht als latente oder manifeste Diabetiker bekannt. Nur durch gezielte Untersuchungen konnte bei einem hohen Prozentsatz von ihnen (ca. 30 %) eine diabetische Stoffwechselstörung aufgedeckt werden, und diese Patienten der Therapie zugeführt werden.

Wie erwartet, ist die Morbidität an diabetischen Stoffwechsellagen enorm hoch. Gezielte Untersuchungen sind also gerechtfertigt. Gut geeignet als Schnelltest erwies sich der Tolbutamid-Test, weniger aber der 20 Min.-Wert als der 30 Min.-Wert. Sobald für die Auswertung des intravenösen Glucose-Toleranz-Tests allgemein gültige Kriterien bestehen, wird auch seine Eignung als Schnelltest anerkannt werden. Um aber eine sichere Aussage zu gewinnen, sollten,

vor der Diagnosestellung "latenter- oder manifester Diabetes mellitus" beide Tests durchgeführt werden und evtl. noch zusätzliche Kriterien, wie die Bestimmung des Seruminsulins etc., zur Bestätigung herangezogen werden.

G. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 80 Herzinfarktpatienten wurden je ein Tolbutamid-Test (TT) und ein intravenöser Glucose-Toleranz-Test (i.v. GTT) durchgeführt. Die Durchschnittswerte des Gesamtkollektivs betrugen beim TT für die 20- bzw. 30 Min.-Werte 19,0 bzw. 29,5 % Blutzucker-Abfall gegenüber dem Ausgangswert. Beim i.v. GTT wurde als Durchschnittswert für K 1,53 ermittelt. Ein zahlenmäßiger Vergleich pathologisch zu wertender Ergebnisse aus beiden Testreihen offenbarte eine große Diskrepanz in der Auswertung beider Tests nach den herkömmlichen Kriterien (TT: 42,1 bzw. 41,3 % pathologische Ergebnisse. i.v. GTT: 16,2 % pathologische Ergebnisse und 11,3 % Ergebnisse im Grenzbereich).

Eine Korrelationsrechnung zwischen den Einzelergebnissen aus beiden Tests ergab nur eine niedrige Korrelation zwischen 20 Min.-Werten des TT und K-Werten des i.v. GTT jedoch eine mittlere Korrelation zwischen 30 Min.-Werten und K-Werten. Mit Hilfe der für die Beziehung zwischen K-Werten und 30 Min.-Werten von uns errechneten Regressionsgleichung $K = 0,032 \text{ 30 Min.-Wert} + 0,6$ oder einer graphischen Darstellung der Regressionsgeraden kann mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit von dem Ergebnis eines Tests auf das zu erwartende des anderen geschlossen werden. Für den allgemein anerkannten Grenzwert von 25 % Blz.-Abfall nach 30 Min. beim TT wurde auf diese Weise für den i.v. GTT ein entsprechender neuer, hypothetischer Grenzwert von $K = 1,4$ ermittelt.

Nach diesen Auswertungskriterien fanden wir bei 24 von 80 Herzinfarktpatienten (= 30 %) in beiden Tests pathologische Kurvenverläufe. 11 Personen (= 13,8 %) waren als manifeste und 13 (= 16,2 %) als latente Diabetiker anzusehen. Diese Zahlen entsprechen Untersuchungsergebnissen anderer Autoren.

Gut geeignet als Schnelltest zur Aufdeckung einer Erkrankung des Kohlehydratstoffwechsels erwies sich der TT (der 30 Min.-Wert besser als der 20 Min.-Wert). Sobald für die Auswertung des i.v. GTT allgemein gültige Kriterien bestehen, wird auch seine Eignung als Schnelltest anerkannt werden. Beide Tests zeigten deutlich die abnehmende Glucose-Toleranz bei zunehmendem Alter und steigendem Körpergewicht, die Auswertung beider Tests bei älteren Personen ist aber noch nicht zufriedenstellend geklärt. Für die "Grenzbereiche" sollte ein drittes unabhängiges Testsystem herangezogen werden, um wirklich eine latente diabetische Stoffwechsellage zu sichern oder auszuschließen.

SCHRIFTTUM

1. Oberdisse, K., H. Blank und K. A. Hüter:
Die Erfassung praediabetischer Zustände.
Klin. Wschr. 40, 447 (1962).
2. Fajans, S. S., and J. W. Conn:
The approach to the prediction of diabetes mellitus
by modification of the glucose tolerance test with
cortisone.
Diabetes 3, 296 (1954).
3. Pfeffer K. H., K. J. Fuchs, W. Michel und K. H. Foerder:
Die Wirkung von intravenös und oral verabreichtem
 N_1 -sulfanilyl- N_2 -n-butylcarbamid (BZ 55) auf den Blut-
zucker bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden.
Ärztl. Wschr. 12, 260 (1957).
4. Unger, R. H., and L. L. Madison:
A new diagnostic test for early diabetes mellitus.
Clin. Res. Proc. 5, 187 (1957).
5. Unger, R. H., and L. L. Madison:
A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus.
Diabetes 7, 455 (1958).
6. Conard V., J.-R. M. Franckson, P. A. Bastenie, J. Kestens,
L. Kovacs:
Mesure de l'assimilation du glucose, bases theoriques
et application clinique.
Acta med. belg. ed. Bruxelles, (1955), vol 1.
7. Lundbaek, K.:
Der intravenöse Glucose-Toleranztest.
Triangel, Sandoz-Ztschr. f. med. Wiss.
Bd. 6 Nr. 5, 194 (1964).
8. Pfeiffer, E. F. und S. Raptés:
Intestinale Hormone und Insulinsekretion.
Klin. Wschr. 46, 337 (1968).
9. Edelmann, A. zitiert nach:
Trautwein, H. und R. Julitz:
Herzinfarkt, diabetische Stoffwechsellage und Lipidwerte.
Med. Klin. 62, 364 (1967).

10. Trautwein, H. und R. Julitz:
Herzinfarkt, diabetische Stoffwechsellage und Lipidwerte.
Med. Klin. 62, 364 (1967).
11. Bertram, F.:
Die Zuckerkrankheit
Georg Thieme Verlag, Leipzig 1939.
12. Aschoff, L.:
Zur normalen und pathologischen Anatomie des Greisen-
alters.
Urban und Schwarzenberg, Berlin und Wien 1938.
13. Harders, H.:
Das Gefäßsystem beim Diabetes mellitus.
Internist. 5, 111-117 (1964).
14. Mohnike, G.:
Gefäßkomplikationen beim Diabetes mellitus.
Dtsch. med. J. 14, 753-759 (1963).
15. Sachsse, B.:
Möglichkeiten und Grenzen der Erkennung frühdiabeti-
scher Zustände.
Dtsch. med. J. 14, 723-726 (1963).
16. Kuntze, J.:
Kreislauferkrankungen und Diabetes mellitus
Ärzt. Wschr. 90, 654 (1960).
17. Ditschuneit, H., E. F. Pfeiffer, R. Culudet, H. Kolb,
Ch. Wahl und W. H. Rott:
Über die Seruminsulinwirkung bei Stoffwechselgesunden
und Diabetikern.
Fortschritte der Diabetesforschung.
1. Symposium des Deutschen Diabetes-Komitee am 26.
und 27. Oktober 1962 in Düsseldorf.
Herausgeg. v. K. Oberdisse und K. Jahnke.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
18. Galli, A., J. Jeanmaire, H. Choisy, et E. Schuller:
Etude de l' epreuve de tolerance au glucose par voie
veineuse. Premiers resultats obtenue par l' analyse

en continu.

Ann. Biol. Clin. 19, 559-577 (1961).

19. Schmidt, F. H.:

Methoden der Blut- und Harnzuckerbestimmung unter besonderer Berücksichtigung enzymatischer Verfahren. Fortschritte der Diabetesforschung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

20. Jahnke, K.:

Die Glucose-, Cortison-Glucose- und Rastinon- Belastungsproben bei älteren Personen. Fortschritte der Diabetesforschung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

21. Schliak, V. zitiert nach

Blank, H.:

Die Bedeutung und die Möglichkeiten einer Früherkennung der Zuckerkrankheit. Der Diabetiker 4 (1963).

22. Dieterle, P., K. P. Eymer, P. Kiefhaber, P. L. Scriba und K. Schwarz:

Neuere diagnostische Möglichkeiten zur Erfassung eines latenten Diabetes mellitus.

Die Pathogenese des Diabetes mellitus.

12. Symposium der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Springer Verlag (1967).

23. Mehnert, H., H. Mathies, M. Heinsius und W. Seitz:

Untersuchungen über den diagnostischen Wert der intravenösen Belastung mit Tolbutamid.

Klin. Wschr. 40, 1218 (1962).

24. Creutzfeldt, W., K. Wille und H. Kaup:

Intravenöse Belastungen mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhotikern und Insulomträgern.

Dtsch. Med. Wschr. 87, 2189 (1962).

25. Kristensen, M. und J. Mølholm Hansen:
Potentiation of the Tolbutamide Effect.
Diabetes 16, 211 (1967).
26. Braunsteiner, H., R. D. Pauli, J. Sailer, F. Sand-
hofer zitiert nach:
Trautwein, H. und R. Julitz:
Herzinfarkt, diabetische Stoffwechsellaage und Lipid-
werte.
Med. Klin. 62, 364 (1967).

Den Herren Professoren Dr. med. F. H a r t m a n n
und Dr. med. G. L ö h r möchte ich an dieser
Stelle für die freundliche Überlassung des Themas,
die Anleitungen zu wissenschaftlichem Arbeiten und
die Möglichkeit, an ihrer Klinik tätig zu sein,
herzlich danken. Mein besonderer Dank gilt auch Herrn
Dr. med. H. K a f f a r n i k für die zahlreichen
wertvollen Hinweise und Anregungen.

L e b e n s l a u f

Am 17. Juli 1938 wurde ich als dritter Sohn des Rektors Christoph Lingelbach und seiner Ehefrau Lisa Lingelbach, geb. Keßler, in Duisburg geboren. Infolge der Kriegswirren zogen wir 1943 nach Marbach, Kreis Marburg/Lahn. In den letzten Kriegsmonaten des Jahres 1945 fiel mein Vater.

Vom Herbst 1944 bis Frühjahr 1949 besuchte ich die Grundschule in Marbach und im Anschluß daran neun Jahre die Martin-Luther-Schule in Marburg, wo ich am 25. Februar 1958 die Reifeprüfung bestand.

Nach 1 1/2 Jahren Wehrpflicht, die ich als Leutnant d. Reserve abschloß, studierte ich zunächst ein Semester Geisteswissenschaften in Marburg, wechselte aber dann ab Wintersemester 1960/61 zur Medizinischen Fakultät über. Nach dem zweiten medizinischen Semester legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem fünften Semester die ärztliche Vorprüfung in Marburg ab. Nach dem elften Semester bestand ich am 5. April 1966 das medizinische Staatsexamen in Marburg.

Während der Medizinalassistentenzeit war ich zunächst sechs Monate bei einem praktischen Arzt tätig. Danach arbeitete ich sechs Monate an der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg, fünf Monate in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ziegenhain, fünf Monate in der Frauenklinik Aschaffenburg und wechselte dann zur chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Korbach, wo ich zur Zeit noch tätig bin. Mit Wirkung vom 11. September 1968 erhielt ich meine Bestallung als Arzt.

Am 15. Mai 1962 heiratete ich meine Ehefrau Martha Lingelbach, geb. Balzer. Unsere beiden Töchter Heike und Gabriele wurden am 5. März 1964 und am 30. Dezember 1966 geboren.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und
Dozenten in Marburg:

Niessing	Anatomie	Rodeck	Chirurgie
Petry	Anatomie	Maurath	Chirurgie
Oksche	Anatomie	Streicher	Chirurgie
Rohen	Anatomie	Exner	Orthopädie
Walcher	Physik	Huber	Gynäkologie
Vogt	Physik	Würtele	Gynäkologie
Dimroth	Chemie	Overbeck	Gynäkologie
Mahr	Chemie	Siegert	Hygiene
Drawert	Botanik	Schiff	Hygiene
Seidel	Zoologie	Poetschke	Hygiene
Mattes	Zoologie	Bommer	Hygiene
Wendt	Anthropologie	Du Mesnil	Strahlenkunde
Hensel	Physiologie	de Rochemont	
Bücher	Physiolog. Chemie	Stender	Strahlenkunde
Schmitz	Physiolog. Chemie	Straub	Augenkl. n. k.
Gedigk	Pathologie	Neubauer	Augenkl. n. k.
Schmid	Pharmakologie	Hildebrandt	Naturheilkunde
Siess	Pharmakologie	Linneweh	Pädiatrie
Schölmerich	Innere Medizin	Bickel	Pädiatrie
Marx	Innere Medizin	Braun Falco	Dermatologie
Lang	Innere Medizin	Saalfeld	Dermatologie
Hamm	Innere Medizin	Petzold	Dermatologie
Löhr	Innere Medizin	Schleyer	Gerichtl. Medizin
Martini	Innere Medizin	Schleyer	Berufskunde
Hartmann	Innere Medizin	Berendes	HNO-Klinik
Delbrück	Innere Medizin	Beckmann	HNO-Klinik
Sauer	Innere Medizin	Jakob	Psychiatrie
Deicher	Innere Medizin	Heuser	Zahnheilkunde
Schwaiger	Chirurgie	Mann	Medizingeschichte

